ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
07.10.2022 № 1823
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19644/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АДЕЛЬ® Д
(ADEL D)

Склад:
діючі речовини: дутастерид, тамсулозину гідрохлорид;
1 тверда капсула містить дутастериду 0,5 мг та тамсулозину гідрохлориду 0,4 мг (еквівалентно 0,367 мг тамсулозину);
допоміжні речовини:
оболонка твердої капсули: желатин (тип В); титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172); заліза оксид чорний (Е 172); заліза оксид червоний (Е 172);
вміст м'якої капсули з дутастеридом: пропіленгліколь монокаприлат (тип II), що еквівалентний 112,65 мг пропіленгліколю (Е 1520); бутилгідрокситолуол (Е 321);
оболонка м'якої капсули: желатин (тип В); гліцерин (Е 422); титану діоксид (Е 171); тригліцериди середнього ланцюга; лецитин соєвий (Е 322);
пелети тамсулозину: метакрилова кислота та полімерізований етилакрилат 1:1 30 % дисперсія з натрію лаурилсульфатом (Е 487) та полісорбат 80 (Е 433); целюлоза мікрокристалічна (Е 460); дибутил себакат; кремнію діоксид колоїдний водний (Е 551); кальцію стеарат;
чорнило чорне: шелак (Е 904), заліза оксид чорний (Е 172); пропіленгліколь (Е 1520), аміаку розчин концентрований (Е 527), калію гідроксид (Е 525).

Лікарська форма. Капсули тверді.
Основні фізико-хімічні властивості: тверда желатинова капсула видовженої форми № 0EL приблизно 24,2 × 7,7 мм, з корпусом коричневого кольору і кришечкою бежевого кольору з маркуванням C001 чорним чорнилом на кришечці. Вміст капсули: продовгувата м'яка желатинова капсула (приблизно 16,5 × 6,5 мм) світло-жовтого кольору, наповнена прозорою рідиною та гранулами тамсулозину білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при доброякісній гіперплазії передміхурової залози. Антагоніст α1-адренорецепторів. Код АТХ G04C A52.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Механізм дії
Адель® Д – це комбінація двох лікарських засобів із взаємодоповнювальними механізмами дії для полегшення симптомів у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ): дутастериду, подвійного інгібітора 5-альфа-редуктази (5-АРІ) та тамсулозину гідрохлориду, антагоніста альфа-1а-адренорецепторів.
Дутастерид
Дутастерид пригнічує ізоферменти 5-АРІ типу 1 і типу 2, які відповідають за перетворення тестостерону в 5-альфа-дигідротестостерон, що призводить до зниження рівня дигідротестостерону (ДГТ) в крові та простаті. ДГТ є основним андрогеном, відповідальним за гіперплазію залозистої тканини в передміхуровій залозі.
Дутастерид зменшує розмір передміхурової залози, полегшує симптоми, покращує виділення сечі та зменшує ризик гострої затримки сечі і необхідність хірургічного втручання.

Тамсулозин

Тамсулозин є селективним антагоністом альфа-1-адренорецепторів, який використовується для симптоматичного лікування функціональних симптомів ДГПЗ. Він селективно і конкурентно зв'язується з постсинаптичними альфа-1-адренорецепторами (зокрема, підтипом альфа-1а – приблизно 75 % альфа-1-рецепторів у передміхуровій залозі є підтипом альфа-1а), які відповідають за скорочення гладкої мускулатури простати та уретри. Тому тамсулозин знижує тонус гладких м'язів передміхурової залози та уретри. В резул®ьтаті максимальний потік сечі збільшується, а обструкція сечовивідних шляхів зменшується. Крім того, він полегшує симптоми подразнення та обструкції, в яких ключову роль відіграють нестабільність сечового міхура та напруга гладкої мускулатури нижніх сечовивідних шляхів.

Вплив на ДГТ/тестостерон

Максимальний ефект дутастериду, що проявляється у вигляді зниження ДГТ, залежить від дози і настає протягом 1–2 тижнів. Після одного або двох тижнів прийому дутастериду (0,5 мг/добу) середня концентрація ДГТ в сироватці крові знизилася на 85 % і 90 % відповідно; через один і два роки вони становила 94 % і 93 % відповідно. Після припинення лікування концентрація ДГТ у сироватці крові, що корелює з клінічними ефектами, повертається до вихідних значень приблизно через 4 місяці.

Середнє підвищення рівня тестостерону в сироватці крові становило 19 % через 1 і 2 роки. Концентрація тестостерону була в межах нормальних фізіологічних значень.

Блокатори альфа-1-адренорецепторів можуть знижувати артеріальний тиск шляхом зниження периферичного опору.

Клінічна ефективність

Дослідження ефективності фіксованої комбінації дутастериду-тамсулозину не проводилися. Наведені нижче твердження відображають доступну інформацію про одночасне застосування дутастериду (0,5 мг/добу) та тамсулозину (0,4 мг/добу).

Дутастерид, тамсулозин та комбінація дутастериду і тамсулозину оцінювалися протягом 4 років у 4844 пацієнтів зі збільшеною передміхуровою залозою (≥30 $см^3$) в багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні з паралельними групами (дослідження Combat pivotal).

Основною кінцевою точкою ефективності через 4 роки був час до першого випадку гострої затримки сечі або операції, пов'язаної з аденомою простати. Після 4 років лікування комбінована терапія значно знизила ризик гострої затримки сечі або хірургічного втручання, пов'язаного з ДГПЗ (на 65,8 % [95 % ДІ 54,7 %–74,1 %]) у порівнянні з монотерапією тамсулозином (p <0,001). У порівнянні з монотерапією дутастеридом зниження ризику становило 19,6 % (95 % ДІ від -10,9 % до -41,7 %) без статистично значущої різниці між двома групами лікування. Частота гострої затримки сечі або хірургічного втручання, пов'язаних з ДГПЗ, через 4 роки становила 4,2 % для комбінованої терапії, 11,9 % для монотерапії тамсулозином (p <0,001) і 5,2 % для монотерапії дутастеридом.

Вторинною кінцевою точкою була зміна за Міжнародною шкалою симптомів захворювань простати (IPSS) у порівнянні з вихідним рівнем. Через 2 роки комбінована терапія вже показала статистично значуще середнє покращення оцінки симптомів на -6,2 бала у порівнянні з вихідним рівнем, а різниця у порівнянні з монотерапією була значущою через 3 місяці для дутастериду та 9 місяців для тамсулозину. Таке поліпшення симптомів може зберігатися за допомогою комбінованої терапії до кінця 4-річного періоду лікування. Через 4 роки середнє покращення показника симптомів становило -6,3 бала при комбінованій терапії, -5,3 бала при монотерапії дутастеридом (p <0,001) і -3,8 бала при монотерапії тамсулозином (p <0,001).

Через 4 роки середнє збільшення максимального діурезу (Qmax) у порівнянні з вихідним рівнем склало 2,4 мл/сек для комбінованої терапії, 2,0 мл/сек для дутастериду і 0,7 мл/сек для тамсулозину. Середнє покращення показника ІВД (індекс впливу ДГПЗ) у порівнянні з вихідним рівнем становило -2,2 бала для комбінованої терапії, -1,8 бала для дутастериду та -1,2 бала для тамсулозину.

Хоча комбінована терапія призвела до сталого поліпшення симптомів протягом 4 років дослідження у порівнянні з монотерапією дутастеридом, найбільшу перевагу комбінованої терапії спостерігали протягом перших 12 місяців лікування, що можна пояснити відомим швидким початком дії блокаторів альфа-рецепторів.

Монотерапія дутастеридом

Клінічна безпека

Карцинома передміхурової залози (зокрема пухлини високого ступеня злоякісності)

У 4-річному порівнянні плацебо та дутастериду (дослідження REDUCE) у 8231 чоловіка віком від 50 до 75 років із попередньою негативною біопсією на рак передміхурової залози та вихідним рівнем ПСА між 2,5 нг/мл і 10,0 нг/мл (чоловіки віком від 50 до 60 років) або 3 нг/мл і 10,0 нг/мл (чоловіки віком від 60 років), 6706 учасників дослідження мали дані пункційної біопсії передміхурової залози (насамперед відповідно до протоколу, тобто не через симптоми або клінічну підозру на захворювання), доступні для аналізу для визначення з метою визначення балів за шкалою Глісона. У 1517 учасників дослідження було діагностовано карциному передміхурової залози. Більшість виявлених біопсією карцином передміхурової залози в обох групах лікування діагностували як низького ступеня злоякісності (5–6 балів за шкалою Глісона, 70 %).

В групі дутастериду (n=29, 0,9 %) спостерігалася вища частота карциноми простати за шкалою Глісона 8–10 (n=29, 0,9 %) у порівнянні з групою плацебо (n=19, 0,6 %) (p= 0,15). Протягом 1–2 років кількість пацієнтів з раком за шкалою Глісона 8–10 була однаковою у групі дутастериду (n=17, 0,5 %) та у групі плацебо (n=18, 0,5%). Через 3–4 роки в групі дутастериду було діагностовано більше випадків раку з оцінкою 8–10 балів за шкалою Глісона (n=12, 0,5 %) у порівнянні з групою плацебо (n=1, <0,1 %) (p= 0,0035). Дані щодо застосування більше 4 років відсутні. Відсоток учасників дослідження, у яких діагностований рак 8–10 балів за шкалою Глісона, був постійним протягом обох періодів дослідження (1–2 та 3–4 роки) в групі дутастериду (0,5 % у кожному періоді), тоді як у групі плацебо відсоток учасників дослідження з діагнозом раку 8–10 балів за шкалою Глісона був нижчим на 3–4 році, ніж в період 1–2 роки (<0,1 % порівняно з 0,5 %). Не було статистично значущої різниці у захворюваності на рак 7–10 балів за шкалою Глісона між дутастеридом і плацебо.

Після завершення дослідження REDUCE пацієнти спостерігалися ще 2 роки. Більшість пацієнтів протягом цього часу більше не отримували інгібіторів 5-альфа-редуктази. В 216 із цих пацієнтів біопсія простати була виконана у зв'язку з клінічно підозрюваним захворюванням. Протягом цих двох років захворюваність на рак передміхурової залози становила 1,2 % у колишній групі дутастериду та 0,7 % у колишній групі плацебо. За цей період не діагностовано жодного випадку пухлини 8–10 балів за шкалою Глісона.

В 4-річному дослідженні ДГПЗ (CombAT), де біопсія проводилася невідповідно до протоколу, а всі діагнози карциноми передміхурової залози ґрунтувалися на біоптатах за причиною, частота раку за шкалою Глісона 8–10 склала 0,5 % для дутастериду (n=8). 0,7 % для тамсулозину (n=11) та 0,3 % для комбінованої терапії (n=5).

На сьогодні немає позиції щодо потенційного причинно-наслідкового зв'язку між дутастеридом та карциномою передміхурової залози високого ступеня злоякісності, а клінічна значущість неоднозначних даних на даний момент невідома.

Кілька епідеміологічних досліджень не виявили збільшення смертності від раку передміхурової залози при застосуванні інгібіторів 5-альфа-редуктази.

Карцинома молочної залози

У 2-річних клінічних випробуваннях монотерапії дутастеридом, у яких було досягнуто загалом 3374 пацієнто-роки впливу дутастериду, а також протягом 2-річного незареєстрованого відкритого розширеного дослідження, було виявлено 2 випадки карциноми молочної залози у пацієнтів, які отримували дутастерид, та 1 випадок у пацієнта, який отримував плацебо. Відповідні спостереження також були зареєстровані в постмаркетинговий період. Однак у двох 4-річних дослідженнях CombAT і REDUCE (загалом 17489 пацієнто-років впливу тільки дутастериду і 5027 пацієнто-років впливу дутастериду і тамсулозину в комбінації) не було жодних додаткових випадків раку молочної залози в будь-якій із груп лікування.

Фармакокінетика.

Дослідження біоеквівалентності одноразової дози проводили як натщесерце, так і після прийому їжі. Для тамсулозинового компонента в комбінації дутастерид-тамсулозин після їди спостерігалося зниження Cmax на 30 % у порівнянні зі станом натщесерце. Зниження споживання їжі на 30 % не впливало на AUC тамсулозину. Прийом їжі не впливає на біодоступність дутастериду.

Всмоктування

Дутастерид

Після перорального одноразового прийому 0,5 мг дутастериду час до досягнення його пікової концентрації в сироватці крові становив 1–3 години. Абсолютна біодоступність становила приблизно 60 % у порівнянні з внутрішньовенною інфузією протягом 2 годин.

Тамсулозин

Тамсулозину гідрохлорид всмоктується зі шлунково-кишкового тракту і майже повністю біологічно доступний. Пікова концентрація тамсулозину в плазмі крові досягається через 6 годин після прийому одноразової дози після їди.

Тамсулозину гідрохлорид має лінійну кінетику всмоктування. Рівноважна концентрація досягається приблизно через 5 днів при прийомі 1 раз на добу. Швидкість всмоктування тамсулозину гідрохлориду знижується, якщо нещодавно було прийнято їжу. Рівномірному всмоктуванню може сприяти постійний прийом тамсулозину гідрохлориду через 30 хвилин після одного й того ж прийому їжі щодня.

Рівень тамсулозину у плазмі крові демонструє значну мінливість між індивідуумами як після одноразового, так і багаторазового прийому.

Рівноважний стан

Дутастерид

Рівноважна концентрація в сироватці крові (Css) приблизно 40 нг/мл досягається через 6 місяців при добовій дозі 0,5 мг дутастериду. Через 1 місяць рівень дутастериду в сироватці крові досягає 65 %, а через 3 місяці – приблизно 90 % рівноважної концентрації.

Рівноважна концентрація в спермі також досягається через 6 місяців.

Розподіл

Дутастерид

Дутастерид має великий об’єм розподілу (300−500 л) і високу зв’язуваність з білками плазми крові (>99,5 %; альбумін та альфа-1-кислий глікопротеїн).

Після 12 місяців прийому середня концентрація дутастериду в спермі становила 3,4 нг/мл (діапазон: 0,4–14 нг/мл), тобто в середньому 11,5 % від рівня в сироватці крові.

Тамсулозин

Об’єм розподілу тамсулозину гідрохлориду низький (приблизно 0,2 л/кг). Тамсулозину гідрохлорид дуже інтенсивно (від 94 % до 99 %) зв’язується з білками плазми людини, в першу чергу з альфа-1-кислим глікопротеїном (AAG).

Метаболізм

Дутастерид

Дутастерид активно метаболізується. Він переважно гідроксилюється та дегідратується до неактивних метаболітів. Виявлено 4 основні та 6 другорядних метаболітів. *In vitro* препарат гідроксилювали за допомогою CYP3A4.

Тамсулозин

Тамсулозину гідрохлорид широко і повільно метаболізується в печінці за допомогою ферментів цитохрому P450. Дані *in vitro* вказують на те, що CYP3A4 і CYP2D6, а також деякі інші ізоферменти CYP меншою мірою беруть участь у метаболізмі тамсулозину. Однак основна його частка міститься в плазмі як вихідна сполука. Жоден метаболіт не є більш активним або токсичним, ніж вихідна сполука. Перед виведенням із сечею метаболіти тамсулозину гідрохлориду піддаються зв’язуванню з глюкуронідом або сульфатом.

Виведення

Дутастерид

5,4 % введеної дози виводиться у незміненому вигляді з калом; решта виводиться у вигляді метаболітів. У сечі можна виявити лише сліди (менше 0,1 % дози) вихідної сполуки.

Кліренс дутастериду низький. Період напіввиведення становить 3–5 тижнів.

Тамсулозин

Після перорального прийому тамсулозину у вигляді капсул з модифікованим вивільненням період напіввиведення після одноразового прийому дози під час їжі становив приблизно 10 годин, або приблизно 13 годин від рівноважного стану. Приблизно 10 % вихідної сполуки виводиться у незміненому вигляді із сечею.

Кінетика в окремих групах пацієнтів

Фармакокінетичні дослідження дутастериду-тамсулозину в окремих групах пацієнтів не проводилися. Наступні твердження відображають доступну інформацію про окремі компоненти.

Порушення функції печінки

Дутастерид

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику дутастериду не досліджувався (див. розділ «Особливості застосування»).

Тамсулозин

У пацієнтів із легкою та помірною печінковою недостатністю (А або В за шкалою Чайлда-П'ю) клінічно значущих змін у фармакокінетиці тамсулозину гідрохлориду не спостерігалося. Фармакокінетику тамсулозину гідрохлориду не досліджували у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (С за шкалою Чайлда-П'ю).

Порушення функції нирок

Дутастерид

Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику дутастериду не досліджувався. Оскільки з сечею виводиться менше 0,1 % дози, не слід очікувати впливу на його рівень в сироватці крові.

Тамсулозин

У пацієнтів із порушенням функції нирок від легкого до помірного ($30 \leq CL_{cr} < 70$ мл/хв/1.73 м^2) або середнього та важкого ($10 \leq CL_{cr} < 30$ мл/хв/1.73 м^2) ступеня не спостерігалося клінічно значущих змін у фармакокінетиці тамсулозину у порівнянні із пацієнтами з нормальною функцією нирок. Пацієнти з термінальною нирковою недостатністю ($CL_{cr} < 10$ мл/хв/1.73 м^2) не досліджувалися.

Пацієнти похилого віку

Дутастерид

Немає статистично значущих відмінностей у фармакокінетиці у пацієнтів віком >50–65 років та >70 років у порівнянні з молодшими суб'єктами.

Тамсулозин

Отримані дані показують, що у пацієнтів віком 55–75 років загальна експозиція приблизно на 40 % вище, ніж у молодих чоловіків.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування помірних та тяжких симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ).

Зменшення ризику гострої затримки сечі та необхідності хірургічного втручання у пацієнтів із помірними та тяжкими симптомами ДГПЗ.

Протипоказання.

- Ортостатична гіпотензія в анамнезі;
- тяжка печінкова недостатність;
- жінки, діти та підлітки (див. розділи «*Застосування у період вагітності або годування груддю»* та «*Діти*»)
- підвищена чутливість до тамсулозину, дутастериду, інших компонентів препарату або інших інгібіторів 5-альфа-редуктази;
- підвищена чутливість до арахісу або сої. Адель® Д містить соєвий лецитин, який може містити сліди соєвого білка.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень взаємодій комбінації дутастерид-тамсулозин не проводилось. Наступні твердження відображають доступну інформацію про окремі компоненти.

Фармакокінетичні взаємодії

Взаємодії з ферментною системою CYP450

Дутастерид

Дутастерид метаболізується CYP3A4. Зниження кліренсу, викликане одночасним

застосуванням інгібіторів CYP3A4, не вважається клінічно значущим через широкий терапевтичний діапазон. *In vitro* препарат не метаболізується CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 або CYP2B6. Дутастерид не виявляє інгібуючих ефектів на ферменти цитохрому Р450 *in vitro* і не індукує ферменти цитохрому Р450 у дослідженнях на щурах і собаках.

Тамсулозин

Одночасне застосування тамсулозину з інгібіторами CYP3A4 або CYP2D6 може призвести до підвищення експозиції тамсулозину. Одночасне застосування з кетоконазолом (потужним інгібітором CYP3A4) призводило до збільшення C_{max} і AUC тамсулозину у 2,2 і 2,8 раза відповідно.

Одночасне застосування з пароксетином (потужним інгібітором CYP2D6) призводило до збільшення C_{max} і AUC тамсулозину в 1,3 і 1,6 раза відповідно.

Ефекти одночасного застосування як інгібіторів CYP3A4, так і CYP2D6 у пацієнтів, які отримували лікування тамсулозином, клінічно не оцінювали. У цьому випадку можливе суттєве збільшення експозиції тамсулозину.

Взаємодія з пероральними антикоагулянтами

Дутастерид

Дутастерид не продемонстрував впливу на зв'язування варфарину, аценокумаролу або фенпрокумону з білками плазми крові *in vitro.*

Тамсулозин

Досліджень взаємодії тамсулозину гідрохлориду та варфарину не проводилося. Тамсулозин не впливав на фармакокінетику або ефективність аценокумаролу у здорових добровольців. Вплив аценокумаролу на фармакокінетику тамсулозину не досліджувався. Немає досліджень взаємодії з фенпрокумоном. У пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, значення МНВ слід ретельно контролювати протягом 2–3 місяців на початку та при припиненні лікування дутастеридом-тамсулозином.

Інші фармакокінетичні взаємодії

Дутастерид

Не спостерігалося клінічно значущих фармакокінетичних або фармакодинамічних взаємодій між дутастеридом і тамсулозином, теразозином, варфарином, дигоксином або холестираміном.

Дутастерид не витісняв діазепам або фенітоїн з білків плазми *in vitro* і сам по собі також не витіснявся.

Тамсулозин

Одночасне застосування тамсулозину гідрохлориду та фуросеміду призводило до зниження C_{max} та AUC тамсулозину гідрохлориду на 11–12 %. Ці зміни не вважаються клінічно значущими, і корекція дози не потрібна.

У клінічних дослідженнях тамсулозин не впливав на фармакокінетику атенололу, дигоксину, еналаприлу, ніфедипіну або теофіліну.

Фармакодинамічні взаємодії

Тамсулозин

В трьох дослідженнях у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, яку контролювали атенолол, еналаприл або ніфедипін, тамсулозин не мав суттєвого впливу на артеріальний тиск у порівнянні з плацебо.

Особливості застосування.

Перед початком лікування Адель® Д пацієнта слід обстежити, щоб виключити інші причини симптомів.

Через ризик розвитку побічних реакцій на обидві діючі речовини Адель® Д можна застосовувати лише після ретельної оцінки користі та ризику для пацієнта, а також ретельного аналізу інших варіантів лікування (наприклад, монотерапія).

Пацієнтів із значним об'ємом залишкової сечі та/або серйозним порушенням виділення сечі необхідно ретельно контролювати на предмет наявності гострих або хронічних ознак затримки сечі.

Обстеження для виключення раку передміхурової залози, включаючи пальцеве ректальне дослідження, слід провести перед початком терапії Адель® Д. Ці обстеження слід повторювати

через регулярні проміжки часу під час терапії.

Карцинома передміхурової залози

Результати двох довгострокових клінічних досліджень (дослідження дутастериду REDUCE і дослідження фінастериду PCPT) у чоловіків з підвищеним ризиком розвитку раку передміхурової залози виявили вищу частоту карциноми передміхурової залози (за шкалою Глісона 8–10 балів) у чоловіків, які отримували інгібітор 5-альфа-редуктази (дутастерид або фінастерид) у порівнянні з плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Зв'язок між інгібіторами 5-альфа-редуктази та карциномою передміхурової залози високого ступеню злоякісності на сьогодні не з'ясований. Пацієнти, які приймають Адель® Д, повинні регулярно проходити обстеження на наявність потенційних ознак раку передміхурової залози, включаючи тест на ПСА.

Зміни простат-специфічного антигену (ПСА)

Концентрації ПСА в сироватці крові є важливим компонентом для раннього виявлення раку передміхурової залози. Лікування комбінацією дутастерид-тамсулозин викликає середнє зниження рівня ПСА в сироватці крові приблизно на 50 % через 6 місяців лікування (зі значними міжіндивідуальними варіаціями, стандартне відхилення 30 %). В результаті концентрації ПСА в межах норми у пацієнтів, які отримують дутастерид-тамсулозин, не дозволяють виключити карциному передміхурової залози.

Тому через 6 місяців лікування Адель® Д має бути проведено нове визначення рівня ПСА, а результат цього визначення використовуватиметься як вихідний рівень для майбутніх тестів. Будь-яке підтверджене підвищення рівня ПСА в порівнянні з найнижчим рівнем під час лікування дутастеридом-тамсулозином може свідчити про наявність карциноми передміхурової залози або погану комплаєнтність і тому має ретельно оцінюватися, навіть якщо ці значення все ще знаходяться в межах норми для чоловіків, які не приймають інгібітори 5-альфа-редуктази. При інтерпретації значення ПСА для пацієнта, який приймає дутастерид, для порівняння слід шукати попередні значення ПСА.

Рівень ПСА повертається до вихідного значення протягом 6 місяців після припинення лікування.

Співвідношення вільного до загального ПСА залишається незмінним під час терапії дутастеридом-тамсулозином. Якщо лікар вирішить використовувати відсоток вільного ПСА як допоміжний засіб при виявленні карциноми передміхурової залози, то під час лікування Адель® Д коригування виміряного значення не потрібно.

Карцинома молочної залози

Карцинома молочної залози у чоловіків дуже рідко зустрічається в загальній популяції. У чоловіків, які отримували дутастерид як у клінічних дослідженнях, так і в постмаркетинговому спостереженні, повідомлялося про рідкісні випадки раку молочної залози. Проте два епідеміологічні дослідження показали, що пацієнти, які отримували інгібітори 5-альфа-редуктази (дутастерид або фінастерид), не мали підвищеного ризику розвитку раку молочної залози. На сьогодні до кінця не відомо, чи може існувати причинний зв'язок між тривалим застосуванням інгібітора 5-альфа-редуктази та появою карциноми молочної залози у чоловіків.

Однак лікар, який призначає препарат, повинен рекомендувати пацієнтам негайно повідомляти про всі зміни в тканині молочної залози (наприклад, ущільнення) або виділення з сосків.

Інтраопераційний синдром атонічної райдужки

Під час офтальмологічної операції (операція з приводу катаракти та глаукоми) у деяких пацієнтів, які отримували блокатори альфа-1-адренорецепторів, наприклад тамсулозин, спостерігався інтраопераційний синдром атонічної райдужки (ІСАР). ІСАР характеризується атонічною райдужною оболонкою ока, прогресуючим інтраопераційним міозом, незважаючи на попереднє лікування стандартними мідріатичними засобами, і потенційним випадінням райдужної оболонки в напрямку розрізу для факоемульсифікації. ІСАР може підвищити ризик очних ускладнень під час та після операції, і хірург повинен бути готовий відповідно відкоригувати хірургічні методи, якщо це необхідно.

Не рекомендується розпочинати лікування тамсулозином пацієнтам, у яких найближчим часом планується хірургічне втручання на очах. Однак невідомо, чи буде позитивний ефект після припинення прийому тамсулозину за 1–2 тижні до втручання. Також були повідомлення про ІСАР у пацієнтів, які припинили прийом тамсулозину за деякий час до втручання.

Гіпотонія

Під час лікування блокаторами альфа-1-адренорецепторів, такими як тамсулозин, може розвинутися ортостатична гіпотензія, яка в поодиноких випадках може призвести до непритомності. Особлива обережність потрібна при призначенні препарату пацієнтам, у яких вже спостерігалися гемодинамічні гіпереакції під час попередньої терапії блокаторами альфа-1-рецепторів, а також пацієнтам, які отримують антигіпертензивну терапію. Теоретично існує ризик посилення гіпотензивних ефектів при одночасному застосуванні тамсулозину гідрохлориду з антигіпертензивними препаратами, такими як анестетики, інгібітори 5-фосфодіестерази (ФДЕ5) або інші блокатори альфа-1-адренорецепторів. Тому Адель® Д не рекомендується застосовувати в комбінації з іншими блокаторами альфа-1-адренорецепторів і слід з обережністю застосовувати у комбінації з інгібіторами ФДЕ5.

Пацієнтів, які почали лікування Адель® Д, потрібно попередити, що вони повинні сісти або лягти при появі перших ознак ортостатичної гіпотензії (запаморочення) до зникнення симптомів.

Серцево-судинні побічні ефекти

Пацієнтам з ішемічною хворобою серця необхідно з обережністю застосовувати тамсулозин через можливий ризик гіпотензивних ефектів.

У двох 4-річних дослідженнях випадки (гострої або хронічної) серцевої недостатності спостерігалися частіше при комбінації дутастериду та альфа-блокаторів (насамперед тамсулозину), ніж при монотерапії дутастеридом або альфа-блокатором (частота 0,1 % з дутастеридом, 0,2 % з альфа-блокатором і 0,6 % з комбінацією). Проте загальна кількість серцево-судинних побічних реакцій не відрізнялася між трьома групами лікування. На даний момент немає доказів причинно-наслідкового зв'язку між прийомом препаратів і виникненням серцевої недостатності, особливо тому, що більшість хворих мали такі основні захворювання, як артеріальна гіпертензія або ішемічна хвороба серця. У деяких випадках симптоми серцевої недостатності з'являлися лише після більш ніж одного року терапії.

У мета-аналізі даних загалом n=18 802 пацієнтів із 12 рандомізованих плацебо- або активно-контрольованих клінічних досліджень не виявлено постійного та статистично значущого підвищення відносного ризику серцевої недостатності (ВР 1,05; 95 % ДІ 0,71–1,57), гострого інфаркту міокарда (ВР 1,00; 95 % ДІ 0,77–1,30) або цереброваскулярних подій (ВР 1,20; 95 % ДІ 0,88–1,64).

Негативний вплив на репродуктивну систему

Одночасне застосування дутастериду та тамсулозину призводило до посилення побічних реакцій з боку органів репродуктивної системи та молочних залоз у порівнянні з монотерапією дутастеридом або тамсулозином, особливо на початку лікування (тобто протягом перших 6–12 місяців).

Відповідні випадки, виявлені в 4-річному дослідженні CombAT, були такими: імпотенція (комбінація: 6 %, дутастерид: 5 %, тамсулозин: 3 %), змінене (порушене) лібідо (комбінація: 5 %, дутастерид: 4 %, тамсулозин: 2 %), порушення еякуляції (комбінація: 9 %, дутастерид: 1 %, тамсулозин: 3 %).

Репродуктивна функція

Дослідження фертильності при прийомі дутастериду за участю 50 добровольців виявило, хоча і з помітними міжіндивідуальними варіаціями, зниження загальної кількості сперматозоїдів, загального об'єму сперми та рухливості сперматозоїдів, хоча середні значення залишалися в межах норми. Концентрація і морфологія сперматозоїдів не змінилися. Двоє суб'єктів продемонстрували зниження кількості сперматозоїдів на 90 % через 52 тижні, яка частково відновилася під час контрольного обстеження через 24 тижні. Клінічна значущість впливу дутастериду на властивості сперми і фертильність окремих пацієнтів невідома.

Вплив тамсулозину гідрохлориду на кількість або функцію сперматозоїдів не досліджувався.

Порушення функції печінки

Вплив печінкової недостатності на фармакокінетику дутастериду не досліджувався. Дутастерид інтенсивно метаболізується і має період напіввиведення від 3 до 5 тижнів, Адель® Д слід застосовувати з обережністю пацієнтам із легкими та помірними порушеннями функції печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання»).

Оскільки також немає відповідних даних щодо застосування тамсулозину при тяжких

порушеннях функції печінки, Адель® Д протипоказаний при тяжких захворюваннях печінки.
Порушення функції нирок
Вплив ниркової недостатності на фармакокінетику тамсулозину у пацієнтів з кліренсом креатиніну <10 мл/хв не досліджувався. Тому Адель® Д слід застосовувати з обережністю цим пацієнтам. Немає фармакокінетичних даних щодо ниркової недостатності для дутастериду; однак через мінімальне виведення дутастериду нирками не слід очікувати впливу ниркової недостатності на його фармакокінетику.
Інгібітори CYP3A4 і CYP2D6 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)
Одночасне застосування тамсулозину з інгібіторами CYP3A4 може збільшити експозицію тамсулозину. Зокрема, повільні метаболізатори CYP2D6, які отримують одночасне лікування потужними інгібіторами CYP3A4, мають ризик значного збільшення дії тамсулозину. Оскільки поліморфізм CYP2D6 зазвичай невідомий за межами клінічних досліджень, Адель® Д, як правило, не слід застосовувати у комбінації з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, ітраконазолом, вориконазолом, посаконазолом, кларитроміцином, індинавіром, нелфінавіром, саквінавіром).
Адель® Д слід застосовувати з обережністю у комбінації з помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, еритроміцином, флуконазолом, верапамілом, дилтіаземом). Особливо це стосується тих випадків, коли пацієнт отримує потужний або помірний інгібітор CYP2D6 (наприклад, пароксетин) або препарат, який одночасно пригнічує CYP3A4 і CYP2D6 (наприклад, аміодарон, циметидин, іматиніб).
Припинення прийому Адель® Д
При припиненні прийому Адель® Д передміхурова залоза може відновити свій розмір до початку лікування. Тому пацієнти повинні перебувати під належним наглядом на предмет рецидиву симптоматичної аденоми простати.
Контакт шкіри з вмістом капсули
Оскільки активна речовина дутастерид всмоктується через шкіру, слід уникати контакту з капсулами, що протікають. У разі контакту з капсулами, що протікають, уражену ділянку необхідно негайно і ретельно промити водою з милом. Жінкам, якщо вони вагітні або планують завагітніти, не слід контактувати з роздавленими або зламаними капсулами Адель® Д через потенційну абсорбцію дутастериду та можливі ризики для плода чоловічої статі (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
Дисфагія
Дутастерид-тамсулозин не досліджувався у пацієнтів з дисфагією (наприклад, стенозоподібні зміни в стравоході або неврологічні захворювання, пов'язані з порушенням моторики стравоходу). Тому таким пацієнтам потрібно бути обережними.
Зміни настрою та депресія
У пацієнтів, які застосовували інший пероральний інгібітор 5-альфа-редуктази, повідомлялося про зміни настрою, включаючи пригнічений настрій, депресію та, рідше, виникнення суїцидальних думок. Пацієнтам слід рекомендувати звернутися за медичною допомогою у разі появи будь-якого з цих симптомів.
Цей лікарський засіб містить 112,65 мг пропіленгліколю в кожній капсулі.
Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на тверду капсулу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Адель® Д протипоказаний жінкам.
Досліджень впливу дутастериду-тамсулозину на вагітність та період лактації не проводилося. Наступні твердження відображають доступну інформацію про окремі компоненти.
Вагітність
Інгібітори 5-альфа-редуктази можуть пригнічувати розвиток зовнішніх статевих органів у плодів чоловічої статі. Оскільки дутастерид всмоктується через шкіру, слід уникати контакту з ним під час вагітності (особливо з капсулами, що протікають). Невідомо, чи можна завдати шкоди плоду чоловічої статі, якщо мати контактує зі спермою чоловіка, який лікувався дутастеридом.

Лактація
Невідомо, чи проникає дутастерид або тамсулозин у грудне молоко людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Досліджень щодо впливу дутастериду-тамсулозину на здатність виконувати завдання, що вимагають розсудливості або моторних чи когнітивних здібностей, не проводилося. Однак пацієнтів слід повідомити про те, що симптоми ортостатичної гіпотензії (наприклад, запаморочення) та порушення зору можуть виникати в деяких випадках при застосуванні Адель® Д, що може погіршити здатність керувати автомобілем та іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.
Для перорального застосування.
Рекомендована доза – 1 капсула (0,5 мг/0,4 мг) на добу.
Адель® Д слід приймати протягом 30 хвилин після прийому їжі і обов'язково запивати склянкою води. Категорично не можна приймати на голодний шлунок. Рекомендується приймати препарат щодня в один і той самий час.
Капсули слід ковтати цілими, не розжовувати чи іншим чином розкривати, оскільки вміст капсули може призвести до подразнення слизової оболонки ротоглотки (див. розділ «*Особливості застосування*»).
Пацієнти з порушеннями функції печінки
Немає досвіду застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки. Адель® Д слід застосовувати з обережністю пацієнтам із легкими та помірними порушеннями функції печінки (див. розділи «*Особливості застосування*» та «*Фармакологічні властивості*»). Адель® Д протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.
Пацієнти з порушеннями функції нирок
Немає досвіду застосування пацієнтам з нирковою недостатністю. Тому Адель® Д слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам із важкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <10 мл/хв) (див. розділ «*Фармакологічні властивості*»).
Пацієнти похилого віку
Корекція дози залежно від віку не потрібна.

Діти.
Адель® Д не призначається дітям та підліткам.

Передозування.
Немає даних щодо передозування дутастеридом-тамсулозином. Наступні твердження відображають доступну інформацію про окремі компоненти.
Дутастерид
У дослідженнях на добровольцях одноразові добові дози дутастериду до 40 мг (що еквівалентно 80-кратному перевищенню терапевтичної дози) призначали протягом 7 днів без значних побоювань щодо безпеки. У клінічних дослідженнях суб'єктам призначали дози 5 мг на добу протягом 6 місяців без додаткових побічних ефектів у порівнянні з тими, які спостерігалися при застосуванні рекомендованої дози. Специфічного антидота для дутастериду не існує. При підозрі на передозування слід розпочати симптоматичне лікування.
Тамсулозин
Повідомлялося про випадки гострого передозування тамсулозином у дозі 5 мг. У цих випадках спостерігалися гостра гіпотензія (систолічний АТ 70 мм рт.ст.), блювання та діарея.
В разі виникнення гострої гіпотензії після передозування тамсулозином необхідно вжити заходів для підтримки серцево-судинної системи. Артеріальний тиск та частоту серцевих скорочень можна нормалізувати, вклавши пацієнта. Якщо це не допомогло, можна застосувати плазмозамінники, а при необхідності — вазопресори. Діаліз навряд чи допоможе у виведенні тамсулозину з організму, оскільки тамсулозин майже повністю зв'язується з білками плазми. Для зменшення абсорбції можна викликати блювання. Якщо була прийнята велика доза, може бути корисним застосування активованого вугілля і осмотичних проносних.

Побічні реакції.
Досліджень фази III з дутастеридом-тамсулозином не проводилося. Однак інформація про одночасне застосування доступна в дослідженні CombAT, у якому порівнювали дутастерид 0,5 мг та тамсулозин 0,4 мг у комбінації або окремо один раз на добу протягом 4 років. Крім того, доступна інформація щодо профілю безпеки окремих компонентів (дутастериду і тамсулозину).
Побічні реакції, про які найчастіше повідомлялося при одночасному застосуванні дутастериду та тамсулозину, впливали на органи репродуктивної системи та молочних залоз. Ці побічні реакції спостерігалися частіше при комбінованій терапії, ніж при монотерапії, а також протягом першого року лікування, ніж протягом наступних років (див. розділ «*Спосіб застосування та дози*»).
Побічні ефекти, що спостерігалися при застосуванні одного з двох видів монотерапії (у клінічних дослідженнях та/або в ході постмаркетингового спостереження) або у дослідженні з одночасним застосуванням, перераховані нижче за системами органів і частотою (якщо необхідна класифікація окремих побічних реакцій на одну з двох діючих речовин, див. інформацію для однокомпонентного лікарського засобу).
При класифікації побічних реакцій використовували наступну частоту: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥ 1/10 000, < 1/1 000), дуже рідко (<1/10 000), невідомо (переважно на основі спонтанних повідомлень під час постмаркетингового спостереження, точну частоту неможливо оцінити).
Новоутворення доброякісні, злоякісні і неуточнені
Невідомо: карцинома молочної залози у чоловіків (див.розділ «*Особливості застосування*»).
Порушеня з боку імунної системи
Нечасто: висипання, свербіж, кропив'янка.
Рідко: ангіоневротичний набряк.
Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона.
Психічні розлади
Часто: зниження лібідо.
Дуже рідко: пригнічений настрій.
Порушення з боку нервової системи
Часто: запаморочення.
Рідко: непритомність.
Порушення з боку органів зору
Невідомо: затуманення зору, порушення зору.
Були також повідомлення про зв'язок між появою інтраопераційного синдрому атонічної райдужної оболонки (ІСАР) під час операції з приводу катаракти і глаукоми та лікуванням тамсулозином (див. розділ «*Особливості застосування*»).
Порушення з боку серцево-судинної системи
Нечасто: пришвидшене серцебиття, ортостатична гіпотензія.
Невідомо: тахікардія, аритмія (наприклад, фібриляція передсердь).
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння
Нечасто: риніт.
Невідомо: носова кровотеча, задишка.
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту
Нечасто: нудота, запор, діарея, блювання, сухість у роті.
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини
Невідомо: ексфоліативний дерматит, мультиформна еритема.
Порушення з боку репродуктивної системи і молочних залоз
Часто: імпотенція, порушення еякуляції (наприклад, ретроградна еякуляція), гінекомастія, біль у молочних залозах.
Дуже рідко: пріапізм, біль в яєчках та набряк.
Невідомо: стійкі порушення сексуальної функції (такі як імпотенція, порушення еякуляції та зниження лібідо), у тому числі після припинення лікування.
Загальні розлади
Нечасто: астенія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.
Термін придатності після першого розкриття – 90 днів.
Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 ºС. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 капсул у флаконі. По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Лабораторіос Леон Фарма, С.А. (Laboratorios Leon Farma, S.A.).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Полігоно Індастріал Наватехера, К/ Ла Валліна, с/н, ВІЛЬЯКІЛАМБРЕ-Леон, 24008 Леон, Іспанія (Poligono Industrial Navatejera, C/ La Vallina s/n, VILLAQUILAMBRE-Leon, 24008 Leon, Spain).

Заявник. АТ «Фармак»

Місцезнаходження заявника. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Дата останнього перегляду. 22.09.2026